



Essential Role of Donor Bone Marrow Cell Transfer for Invariant Natural Killer T Cell-mediated Foxp3-positive Regulatory T Cells in a Murine Transplant Tolerance Model

著者名	宮入 聡嗣
発行年	2017-03-23
URL	http://doi.org/10.20780/00031928

主論文の要約

Essential Role of Donor Bone Marrow Cell Transfer for Invariant Natural Killer T Cell-mediated Foxp3-positive Regulatory T Cells in a Murine Transplant Tolerance Model

(骨髄移植と Natural Killer T 細胞の活性化を用いた新規臓器移植免疫寛容モデルにおける Foxp3 陽性制御性 T 細胞と骨髄細胞の重要性)

東京女子医科大学大学院
外科系専攻 重症心不全制御学 分野

(指導：布田 伸一教授) (印)

宮入 聡嗣

European Journal of Immunology に投稿中

【目 的】

リポゾーム化した α -galactosylceramide (lipo- α GC) は、Natural Killer T (NKT) 細胞を活性化し、制御性 T 細胞 (Treg) を増殖させる新しい免疫抑制薬である。我々は、骨髄細胞投与時に、lipo- α GC を抗 CD154 抗体 (MR1) と併用投与する事で、ドナー反応性 CD8⁺T 細胞の deletion と Treg の増殖が生じ、移植臓器への免疫寛容が誘導できる事を報告した。MR1 を用いた免疫寛容誘導としては、MR1 と脾細胞の併用においても、この deletion や Treg 増殖が報告されている。そこで、本研究では、lipo- α GC と MR1 併用治療において、骨髄細胞に代えて脾細胞を使用し、免疫寛容が誘導可能か検討した。

【対象および方法】

3Gy 放射線照射後の BALB/c マウスに、C57BL/6 マウス (B6) の骨髄細胞 (BM 群) あるいは脾細胞 (SP 群) と、lipo- α GC 及び MR1 を投与した。翌日に B6 からの心臓移植を施行した。また、細胞投与後 7 日目の脾臓をフローサイトメトリー解析し CD8⁺T 細胞及び Treg を評価した。さらに、CD8⁺T 細胞を B6 抗原提示細胞と共培養し、IFN- γ 産生を解析し、Treg は、B6 及び C3H マウスの皮膚を移植された免疫不全 (SCID) マウスに、BALB/c の T 細胞と同時投与した。

【結 果】

BM 群では、lipo- α GC と MR1 の併用治療により恒久的な移植心の生着を認めたが、SP 群では、非細胞投与群と比較し移植心の生着延長はみられなかった。BM 群のみで、lipo- α GC と MR1 治療によりドナー反応性 CD8⁺T 細胞が減少し、CD8⁺T 細胞の effector 化が抑制された。また、BM 群では、Treg の有意な増加と、Ki67 発現の増強が認められた。BM 群の Treg を移入された SCID マウスでのみ、移植された皮膚は B6 特異的に生着の延長を示した。

【考 察】

MR1 による deletion については、強い抗原性に反応した細胞が、活性化した結果至る細胞死が、その機序の一つとして報告されている。今回のモデルでは、脾細胞の抗原性が弱く、脾細胞への反応も微弱であり、従って deletion も生じなかったと考えられる。脾細胞あるいは MR1 の量、投与回数が deletion の誘導に重要である可能性が考察される。さらに、BM 群では Treg 増加がみられた。骨髄細胞による Treg 増加作用においては、造血や間葉系幹細胞などでその作用が報告されている。また、NKT 細胞が Treg 増殖に寄与する事も示されている。骨髄細胞投与に加え、NKT 細胞を活性化することで、著明な Treg 増加が認められた。現在、Treg は臓器移植における拒絶抑制に重要であると考えられている。実際に、骨髄移植を併用した臨床の腎臓移植においても、Treg の免疫寛容への関与が報告されている。chimerism モデルにおいても、Treg による拒絶抑制が免疫寛容に重要であると考えられる。

【結 論】

lipo- α GC と MR1 の併用治療においては、骨髄細胞投与が免疫寛容誘導に必須であった。骨髄細胞により、ドナー反応性 CD8⁺T 細胞の deletion と、Treg の増殖、活性化が生じ、骨髄ドナー特異的な免疫寛容が誘導された。